

THE USAGE AND DOSAGE OF ANTI-BACTERIAL AGENTS FROM THE TISSUE CONCENTRATION. — FROM THE POINT OF THE SYSTEMIC ADMINISTRATION —

Kenzi Suzuki

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Nagoya City University.

We know that the remarkable development and the improvement of the anti-bacterial agents great contribute to the therapy of bacterial infections.

However, if we do not know the specific of anti-bacterial agents which we can use now, we can not utilize them correctly. Then we find out side effects only uselessly.

The fundamental principles for using anti-bacterial agents are following.

1. The decision of causative for using anti-bacteria by the reliable examination or the estimation by the knowledge of them on each infectious disease.
2. The sensitivity of causative bacteria ag-

ainst anti-bacterial agents.

3. The distribution of anti-bacterial agents to the infectious lesion.
4. The safety and the economical efficiency of anti-bacterial agents.
5. The selection of anti-bacterial agents according to the seriousness of disease.
6. The consideration of factors being concerned with host.

From the tissue concentration and the safety, it is better for us to choose the β -lactam agents first. And we will better choose the usage and dosage of the β -lactam agents according to the seriousness of disease.

薬物の組織内移行からみた用法・用量

全身投与の見地から

名古屋市耳鼻咽喉科教室

鈴木 賢 二

はじめに

近年の抗生物質をはじめとする抗菌化学療法剤の目覚ましい開発と進歩が細菌感染症の治療に大きく貢献していることは周知の如くで

ある。しかし現在我々が使用可能な各薬剤の特性を十分熟知し、適切な薬剤選択と用法・用量の設定がなされなければ、それらを活用することはできず、いたずらに副作用のみが

表面化することになろう。しかるに抗菌薬剤の使用にあたっては、以下の事さらに注意し、選択すべきであろう。すなわち、抗菌薬剤使用の基本原則は、他科領域と同様に、各疾患の起炎菌に関する十分な知識を礎とした起炎菌の推定、あるいは正しい検体採取による原因菌の決定にはじまり、それに対して抗菌力を有する薬剤の体内動態あるいは副作用及び経済性を考慮した上での選択、そして疾患の重症度による薬剤の選択、また宿主側要因の影響などを総合的に勘案し、最も適切な薬剤を選択し、用法・用量を決定することであろう。そこで、本稿に於いては、抗生物質を中心とする抗菌剤の選択とその用法・用量につき、全身投与の見地から各薬剤の体内動態、副作用、おもな疾患の起炎菌の最近の動向などを絡めて述べてみたい。

薬剤投与経路・投与間隔及び体内動態について

抗菌化学療法剤の投与は、経口・坐剤・注射が行なわれる。常識的には軽症あるいは中等症には経口剤投与を選択する。坐剤は筋注と同等の体内動態を示し、良好な血中濃度が得られるので十分な有効性が期待でき今後有用性が増すであろう。注射剤は、経口投与不能なとき、あるいは急速かつ高い血中濃度を必要とする重症例への対処には有利であろう。さて抗菌化学療法を成功させるには、病巣部位において菌のMIC以上に薬剤濃度を連続して保てばよいのであるが、実際にはそれは困難であり、薬剤濃度は生体内において投与間隔により変化する。そこで Eagle の理論²⁾を参考とすると、host の防御能力がほぼ正常の場合は一般には、8～10時間毎に薬剤を投与することが好ましいといえよう。化学療法剤はその排泄経路に当たるところでは血中濃度を上回る組織内あるいは体液内濃度が得られるので、それらの領域では比較的容易に効率のよい化学療法が可能であるが、我々

耳鼻咽喉科領域はそのような排泄経路にも当たっておらず、血液量の問題などから薬剤の十分な組織内移行が得られないのが通例である³⁾。

当教室では現在までに種々の薬剤につき、扁桃、上顎洞あるいは中耳粘膜組織内移行濃度を測定してきた。まずペニシリン系薬剤の扁桃及び上顎洞組織内移行(表1)であるが、扁桃ではいずれの投与経路においても血清中濃度の10数%～30%位の移行を示し、経口剤ではAMPC、MFIPC、AMPC/CVAが比較的扁桃に移行しやすい薬剤と考えられ、注射剤ではABPC、PIPC、ASPC、TA058などが扁桃への移行が良いものといえよう。ABPCの座剤も比較的高い移行を示している。検索数は少ないが、上顎洞への薬剤移行は扁桃に比し若干良好のようで、経口剤のMFIPC、KBT1585が良好な移行を示し、注射剤のMZPCは極めて高い移行率を示した。これらより経口剤ではMFIPC、AMPC/CVAが良好な組織内移行を示し、注射剤ではいずれもが十分な効果を発揮しうる組織内移行濃度が得られるようである。次にセフェム系薬剤の扁桃及び上顎洞組織内移行を表2に示す。

表1 ペニシリン系薬剤の扁桃及び上顎洞組織内移行

薬剤	投与経路	投与量 (mg)	採取時間 (min)	扁桃 (μg/g)	扁桃 (%)	上顎洞 (μg/g)	上顎洞 (%)
ABPC	PO	250	60	0.4	12		
AMPC	PO	250	60	0.4	12		
BAPC	PO	500	60	0.19	14	0.2	27
MFIPC	PO	500	60	1.7	17	1.48	14
AMPC/CVA	PO	750	60	1.01	31		
KBT1585	PO	500	120	0.36	16	0.91	33
ABPC	IM	500	60	2.3	24		
PIPC	IM	30mg/kg	60	5.6	21		
CBPC	IM	500	60			1.2	12
MZPC	IV	2000	60	1.7	22	16.2	68
ASPC	IV	1000	60	2.6	16		
TA058	IV	1000	60	2.6	16		
ABPC (SUPPO)	IR	250	30	1.06	17		

略号：PO(経口)、IM(筋注)、IV(静注)、IR(座剤)

表2 セフェム系薬剤の扁桃及び上顎洞組織内移行

薬剤	投与経路	投与量 (mg)	採取時間 (min)	扁桃 (μg/g)	扁桃 (%)	上顎洞 (μg/g)	上顎洞 (%)
CEX	PO	300	120	5.72	122		
CCL	PO	500	60	1.55	114	2.3	192
CDX	PO	250	120	1.4	16		
CFIX	PO	200	180	0.95	38	1.25	35
T-2588	PO	200	160	0.61	18	1.18	54
CXM-AX	PO	250	90	0.78	52	0.84	56
CEZ	IM	500	60	7.6	56		
CTM	IM	500	30	6.1	30		
CPZ	IM	500	30	8.3	62		
CTZ	IM	1000	30	1.6	33	7.4	103
CEC	IM	500	30	0.64	5.4	1.56	52
CFX	IV	500	60	8.49	52	11.4	66
CPM	IV	1000	60	9.6	11	22.8	37
CZX	IV	1000	30	9.6	32	29.6	99
CTM	IV	1000	60	5.6	40	13.9	79
CTRX	IV	1000	30	13.3	13		
LMOX	IV	1000	20	15	30		
FMOX (6315-S)	IV	1000	60	3.0	14	15	75
CZX (SUPPO)	IR	250	30	2.73	29		

略号 PO(経口), IM(筋注), IV(静注), DI(点滴静注), IR(座剤)

セフェム系薬剤はペニシリン系薬剤に比較し、一般に組織移行は良好で、扁桃では特にCEX, CCLは血清中濃度の100%以上の移行を示し、他の薬剤も一部を除き血清中の30%~60%と良好な扁桃組織への移行を示した。また上顎洞組織に対しても実施し得た12薬剤すべてが、血清中の20%以上の移行を示し、それらのうち9薬剤は50%以上の移行を示した。これらより、経口剤ではCEX, CCL, CDX, CFXが良好な組織内移行を示し、注射剤ではほとんどの薬剤が有効菌種に対してはMIC以上の移行濃度を示しうると考えられた。またCZXの坐剤も良好な扁桃組織内移行を示した。表3に、その他のβ-ラクタム剤としてカルバペネム系のIPM/CS, モノバクタム系のAZT及び上顎洞への組織内移行を示す。IPM/CS, AZTともに扁桃組織への移行率はそれぞれ4.8%, 0.9%と低く、上顎洞組織への移行率もそれぞれ20

%, 18%と他のβ-ラクタム系と比較し、低いものであるが、それぞれの薬剤のもつ有効菌種に対するMICを考えると十分な効果が期待できると考えられる。またピリドンカルボニ酸系の各薬剤は、すべて経口剤であるがNFLX以外はいずれも極めて良好な扁桃及び上顎洞組織内移行を示しており、我々の領域での有用性は高いといえよう。少数薬剤ではあるが耳漏及び中耳粘膜への薬剤移行を表4に示した。これらを見ると経口剤では、耳漏及び中耳粘膜への十分な薬剤濃度が得られない可能性があり、用量設定に注意を要すると考えられ、抗菌薬剤の局所投与による併用も考慮すべきであるといえよう。注射剤では、良好な組織内濃度が得られている。以上β-ラクタム系を中心とする各種抗菌剤についての体内動態、特に扁桃、上顎洞及び中耳組織内濃度について述べたが、現時点では、安全性及び組織移行の面からはセフェム系薬剤またはペニシリン系薬剤を第1選択薬と考えたい。また今後さらに種々の薬剤に於いて、組織内濃度が検討され、薬剤選択の一助となることを希望する次第である。

表3 その他のβ-ラクタム剤、ピリドンカルボニ酸系抗菌薬の扁桃及び上顎洞組織内移行

薬剤	投与経路	投与量 (mg)	採取時間 (min)	扁桃 (μg/g)	扁桃 (%)	上顎洞 (μg/g)	上顎洞 (%)
IPM/CS	DI	500	30	2.18	4.8	10.7	20
AZT	IV	1000	60	0.34	0.9	6.92	18
ENX	PO	200	60	1.16	109		
OFLX	PO	200	60	2.65	128	1.81	117
NFLX	PO	400	120	0.72	45	0.21	26
CPFX	PO	200	60	1.27	102	0.8	73

略号: PO(経口), DI(点滴静注), IV(静注)

表4 各種抗菌薬剤の耳漏及び中耳粘膜への移行

薬剤	投与経路	投与量 (mg)	採取時間 (min)	耳漏 (μg/g)	耳漏 (%)	粘膜 (μg/g)	粘膜 (%)
BAPC	PO	30mg/kg	120			0.44	8
CTM	IV	1000	120	8.5			
CFS	DI	1000	120	9.8	65	30.4	
CFIX	PO	100	240	0.04	9		
CZX	IV	2000	60			16.9	25
IPM/CS	DI	500	40			3.6	6
LMOX	IV	1000	60			19.59	32
FMOX	IV	1000	60	1.0	5	20.5	103

略号: PO(経口), IV(静注), DI(点滴静注)

薬剤の副作用について

各抗菌薬の主な副作用を表5に示す。

1. ペニシリン系薬剤

ペニシリン系薬剤はセフェムなどの他のβ-ラクタム系薬物とともに、ヒトの細胞になく細菌のみのもつ細胞壁の合成阻害をその作用機序としており、毒性としての副作用の頻度は極めて低く、極めて安全性の高い薬剤であるといえよう。しかし一方において、過敏性を誘致する頻度は最も高く、その他にも安全性が高いために大量投与され、それにより惹起される種々の副作用がみられる。

2. セフェム系薬剤

ペニシリン系とともに安全性は高く、過敏反応も少ない。しかし一日最大使用量はペニシリン系が20g以上使用の場合もあるのに比し、セフェム系では6gまでが限度とされている。特に腎毒性の強いCERは1日4gまでの使用にとどめるべきであろう。また構造上3位にMethyltetrazaolethiol基をもつCPZ, CMD, LMOX, CTT, CMXなどはantabuse様作用、すなわちアルコール不耐現象が発来することが最近報告されているので、これらの薬剤投与中及び終了後1週間は禁酒が必要である。また低プロトロンビン血症の発現も上記薬剤に集中して報告されているので注意すべきであろう。

3. アミノグリコシド系薬剤

本系統の薬剤で最も問題となるのは耳毒性である。KMの如く主として聴覚障害すなわち蝸牛毒性を持つものと、SMあるいはGMをはじめとする抗緑膿菌作用を有する薬剤の如く主として平衡障害すなわち前庭毒性を持つものに分けられているが、耳毒性薬剤とよばれているものには程度の差こそあれ蝸牛毒性と前庭毒性いずれもがみられるようである。

また本系統薬剤は腎を主たる排泄経路としており、特に腎皮質に親和性が強く長く残留することなどから腎毒性を有している。しか

し新しく開発されたRSM, ASTMなどはこれらの毒性の軽減が少しずつはかられている。またアミノグリコシド系薬剤は多少とも神経筋遮断作用があることが知られており、特に麻酔剤・筋弛緩剤を用いる手術時の使用は注意すべきである。

表5 各抗菌薬の副作用

- 1) ペニシリン系薬剤
 - イ) 過敏反応
 - ロ) 中枢神経障害
 - ハ) Na負荷による心不全, 低K血症
 - ニ) 出血傾向
 - ホ) 溶血性貧血
- 2) セフェム系薬剤
 - イ) 腎毒性(CER)
 - ロ) antabuse様作用(3位にmethyltetrazaolethiol基をもつもの)
 - ハ) 低プロトロンビン血症
 - ニ) 出血傾向
- 3) アミノグリコシド系薬剤
 - イ) 耳毒性
 - ロ) 腎毒性
 - ハ) 神経筋遮断作用
- 4) マクロライド系薬剤
 - イ) 肝障害(エステル型のもの)
 - ロ) エルゴタミン・カルバマゼピン・ジゴキシン・テオフィリン・ワーファリンの作用増強
- 5) テトラサイクリン系薬剤
 - イ) 消化器症状
 - ロ) 腎毒性
 - ハ) 光線過敏症
 - ニ) めまい
 - ホ) 小児歯牙, 骨への沈着
 - ヘ) 免疫能力抑制
- 6) リンコマイシン系薬剤
 - イ) 偽膜性大腸炎
- 7) ビリドンカルボン酸系薬剤
 - イ) 中枢神経障害

4. マクロライド系薬剤

消化管からの吸収をよくしたEM-estolateあるいはtriacetyl-OLなどエステル型のはかなりの頻度で肝障害を発来する。この副作用は投与開始7~10日目以降に発現するのでそれ以上の連用は避けたほうがよいと思われる。

5. テトラサイクリン系薬剤

経口投与時、消化器症状の発来が比較的多く、肝・腎毒性を有する。DMCTCでは光線過敏症が知られ、MINOではめまい、小児歯牙・骨への沈着があり注意を要する。妊婦、胎児への影響があるので妊娠中の投与はできるだけ避けたい。またクロラムフェニコール、テトラサイクリン系などのタンパク合成阻害を作用機序としてもつ抗菌薬は、宿主

の免疫抑制をきたすことが示唆されている。

6. リンコマイシン系薬剤

CLDM, LCM投与で*Clostridium difficile*による偽膜性大腸炎がおこることが知られている。また静注時、急速投与にて心停止のおそれがあるのでゆっくりすべきである。

7. ピリドンカルボン酸系薬剤

めまいなど中枢神経障害が知られている。また幼弱犬を用いた実験で大量投与により四肢の関節障害が発現したことがあったため、現在は小児、妊婦への投与は行わないことになっている。

以上各種薬剤の主な副作用につき述べたがこれらを安全性の面から考えるとやはり、β-ラクタム系薬剤が第1選択薬剤とされるのが順当であろう。また抗菌剤相互併用あるいは他の薬剤との併用によっても副作用が出現することが知られている。参考までにそれらの例を表6⁴⁾に示す。これらの薬剤の併用はできるだけ避けるか、あるいは副作用発現を十分監視し併用使用すべきであろう。

表6 併用による副作用の例

抗菌薬	併用剤	影響
アミノ グリコシド系	furosemide, etacrinic acid	耳毒性増強, 腎障害増強
	セフェム系	腎障害増強
	血漿増量剤	腎不全
	ペニシリン系	混合により力価低下
ペニシリン系	麻酔剤, 筋弛緩剤	神経筋ブロック増強 → 無呼吸
	probencid	PC血中濃度上昇, 持続
CP	経口糖尿病剤	低血糖
DOXY	phenobarbital	(DOXY排泄促進, 投与間隔短縮の必要
RFP	経口抗凝固剤	ワーファリン増量の必要
サルファ剤	経口糖尿病剤	低血糖
	経口抗凝固剤	出血
	phenylbutazon) salicylic acid)	サルファ剤濃度上昇
テトラ サイクリン系	制酸剤	吸収障害
ピリドンカルボン酸系(ENX)	フェンブフェン テオフィリン	痙攣 テオフィリン血中濃度上昇

薬剤の疾患別選択・用法・用量について

ここでは我々耳鼻咽喉科の代表的感染症をとりあげ、先に述べた薬剤の体内動態・副作用を考慮し、さらに最近の各疾患についての検出菌の動向を勘案して、各論的に薬剤の選択と用法・用量についてふれてみたい。

1. 扁桃炎, 咽喉頭炎

ウイルス感染で初発することもあるが、一般には細菌感染が主体となり、起炎菌として*Streptococcus pyogenes* (以下*S. pyogenes*), *Streptococcus pneumoniae* (以下*S. pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* (以下*S. aureus*), *Haemophilus influenzae* (以下*H. influenzae*), *Branhamella catarrhalis*などが重要視されている⁵⁾。したがってこれらの菌種に対し有効であり、比較的安全性の高い薬剤を選択することになる。第1選択薬剤としてペニシリン系のAMP C, TAP C, LAP C, BAP Cあるいはセフェム系のCEX, CCL, CXDがあげられ、この他マクロライド系のEM, OL, MDM, RKM, リンコマイシン系のLCM, CLDM, テトラサイクリン系のMINO, DOXY, ピリドン・カルボン酸系のOFLX, NELX, ENXなどが有効であり、これらはどの薬剤を選択しても一応の治療効果を得ることはできるが、やはりできるだけ安全な薬剤を選択すべきであろう。通常は経口剤の常用量で十分であるが、疼痛強く、炎症高度のものには注射剤としてペニシリン系のSBPC, セフェム系のCTM, CPM, CTRXなどを用いる。注射剤も常用量で十分な効果が得られよう。また小児には筋注と同等の血中濃度及び扁桃組織内移行が得られる坐剤が有効であろう。これは1日25~50mg/kgを3~4回に分割し使用する。

2. 口腔底蜂巣炎, 扁桃周囲炎・膿瘍, 咽後膿瘍, 喉頭軟骨膜炎

これらの疾患は, *S. pyogenes*, *S. aureus*などが起炎菌となることが多いが、最近では, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* などの嫌気性菌も重要な役割を演じていることが知られるようになった⁶⁾。症状も強く、重篤であるので注射剤による強力な治療を行う。また嫌気状態緩和のため切開排膿を要することもある。セフェム系のCTM, CPM, CTRX

やペニシリン系のPIPC, SBPC, CBPCなどを重症度に応じて投与量を考えてゆくべきであり、嫌気性菌に感受性の豊かなリンコマイシン系のLCM, CLDMなども有用であろう。また小児に対し、やや軽度の場合は坐剤として、CZX suppoあるいはABPC suppoを選択するのもよいであろう。

3. 副鼻腔炎

急性にせよ、慢性にせよ、細菌感染が発症原因として重要な要素であることに間違いはないのであるが臨床細菌学的にはそれぞれの疾患はかなり異なったものとなっている。すなわち一般的には先行するウィルス感染により発症するであろう急性副鼻腔炎では、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*などが起炎菌と考えられ、一方慢性化に関して種々の要因があげられている慢性副鼻腔炎では、*H. influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* (以下*P. aeruginosa*), *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, 嫌気性菌類などが主たる検出菌である⁷⁾。急性のものに対しては、経口薬剤として、セフェム系のCFIX, CEX, CCLあるいはペニシリン系のBAPC, LAPCなどが第1選択剤となる。乳幼児の上顎骨髄炎、眼科内合併症、頭蓋内合併症などのように重篤なもの、あるいは症状が強ければCTM, SBPCなどの注射剤を用いる。第2次選択剤としてはMINO, DOXY, JM, MDM, CLDM, FOM, 小児には使用できないがOFLIX, NFLX, ENXなどを用いる。炎症の早期鎮静のために上顎洞穿刺、洗浄、洞内薬剤注入、Proetz置換法、Nebulizationなどの局所療法を積極的に行う。

慢性副鼻腔炎の成因として種々の因子が関与しているが、やはり細菌感染が重要なものといえよう。よって抗菌化学療法が重視されなければならない。しかし、急性症と異なり投与方法や他薬剤との組合せに工夫を要する。すなわち急性増悪時や、膿性鼻漏多量の時は

一般には経口剤による全身投与を積極的に行う。同一薬剤投与は一応2週間以内を目安にして、投与打ち切り、他剤への変更を考慮するのが順当であろう。むろん急性症と同様に局療法も併用されるが比較的軽症例では、局所投与単独も繁用される。また難治性の場合には当然ながら外科的治療法にゆだねられることになろう。選択薬剤はさきほど述べた臨床細菌学的動向を踏まえると、経口剤ではCFIX, AMPC/CVA, FOMなどが第1選択薬剤といえよう。小児の適応はないがOFLX, ENX, NFLXなどのピリドン・カルボン酸系薬剤、MINO, DOXYなども有用性は高いといえる。またβ-ラクタマーゼ非産生菌ならば、BAPC, CCL, CEXなども選択できよう。高度の急性増悪など重症例では注射剤としてCTM, CEX, SBPCがあり、緑膿菌などグラム陰性桿菌が主体であるならAZTが優れた効果を示す。

4. 中耳炎

急性化膿性中耳炎における検出菌は急性鼻副鼻腔炎のそれと類似しており、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*などが主として検出され、自然排膿例では*S. aureus*が検出されることが多い。またまれには乳幼児や老年者では*H. influenzae*以外のグラム陰性桿菌が原因となることもあり得る⁵⁾。

慢性化膿性中耳炎およびその急性増悪は、鼓膜穿孔のため、経耳管感染に加え、経外耳道感染の関与もあり、その病態は複雑であり、急性症とはかなり異った臨床細菌学的な動向を示し、種々雑多な菌種が検出され、慢性鼻副鼻腔炎のそれと同様な検出菌分布を示す。すなわち、*P. aeruginosa*, *Proteus*属, NFGNRなどのグラム陰性桿菌の検出率が高く⁸⁾なり、*S. aureus*は単独で検出されるか、グラム陰性桿菌との複数菌感染として検出されることが多い。以上のように慢性化膿性中耳炎では、グラム陰性桿菌の検出率が高いこと、

複数菌感染，耐性菌が多いことなどより，抗菌化学療法剤使用前に必ず正しく細菌学的検索を行い有効な薬剤を選択すべきであろう。このような検出菌の動向からみて，急性中耳炎では第1選択薬剤としてCFIX，CCLなどのセフェム系あるいはAMP C，BAP C，LAP C，AMP C/CVAなどのペニシリン系及びその合剤などがあげられ，幼小児の急性中耳炎にはABPCsuppoが活用される。DOXY，MINO，RKM，EM，JM，CLDM，FOMなども第2次選択剤として用いられる。これらはいずれも常用量を用いるが，経口薬剤の中耳への移行はあまり良くない可能性もあり，耳毒性のない抗菌化学療法剤の局所併用も念頭に置くべきと考えられる。

慢性中耳炎ではOFLX，ENX，NFLX，AMP C/CVA，MINO，DOXY，FOMなどが有用であろう。ただし，先に述べたようにピリドン・ガルボン酸系抗菌剤は幼小児への安全性が確立されておらず使用ができない点に問題が残されている。また慢性中耳炎急性増悪から乳様突起炎，錐体炎，頭蓋内合併症などへと移行する重症例には注射剤を用いるが，現時点ではCTMが有用であろう。また*P. aeruginosa*などグラム陰性桿菌を検出したならばAZTを使用し，きわめて重症な症例には耳鼻咽喉科領域に適応症はないが，抗菌範囲，抗菌活性などからIPM/CSの使用も許されるであろう。

む す び

薬剤の体内動態，副作用，おもな疾患の起

炎菌の動向などの点から抗生物質を中心とする抗菌化学療法剤の選択とその用法・用量につき全身投与の見地が述べたが，抗菌薬剤使用に当っては，はじめに述べた基本原則を絶えず念頭におき，薬剤の選択，用法・用量の決定を行えば，十分な治療効果が得られるであろう。

参 考 文 献

1. 木下治二他：ABPC坐剤KS-R I投与後の扁桃組織内ABPC移行濃度に関する検討，日本耳鼻咽喉科感染症研究会会報 2：1～5，1984
2. Eagle, H., et al: The bactericidal action of penicillin in vivo; The participation of the host and the slow recovery of the surviving. *Ann Intern. Med.*, 331: 544～571, 1950
3. 馬場駿吉：抗生物質の選択と用法用量，51：815～825，1979
4. 深谷一太：抗菌薬の副作用と対策—研修医のための細菌感染症治療の実際（大越正秋監修），三共，1987
5. 馬場駿吉編集：耳鼻咽喉科薬物療法ハンドブック，南江堂，1987
6. 杉田麟也：扁桃周囲膿瘍検出菌と薬剤選択，日耳鼻，83：1036，1980
7. 出口浩一：Primary infectionを主として患者から検出される細菌の様相—検出される菌種の特徴について，メディアサークル，26：235～240，1980
8. 木下治二：耳鼻咽喉科領域の感染症，医学と薬学，9（4）：1113～1120，1983